

## 学位論文要旨

### 母集団薬物動態解析の手法を用いた医薬品の個別化投与に向けた取り組み

小松 敏彰

#### 【緒言】

医薬品の適正使用のためには、個々の患者に対して適切な薬剤を選択し最適な用量を投与する必要がある。最適な用量を決めるには、投与量と血中濃度との関係を明らかにし、個人差を引き起こす可能性がある、腎機能や肝機能の変化や併用薬などの影響などについて検証する必要があるとされている。それらを考慮し解析する手法の一つとして母集団薬物動態解析がある。

母集団薬動態解析は、医薬品が適応となる患者母集団における平均パラメータ値、それに影響を及ぼす病態生理学的、薬剤学的要因、個体間・個体内変動を求める手法である。近年発売された医薬品では、この手法が臨床試験の段階から用いられており、体内動態が明らかにされているケースが多いが、古くから存在している薬剤については行われていないのが実状である。そのため、古くから使用されている薬剤の内、体内動態の検証が十分ではない、オキシコドン、ジゴキシン、ベンジルペニシリンカリウムについて、非線形薬物混合効果モデル(NONMEM)を用いて母集団薬物動態解析を行い、体内動態について検証した。

#### 【方法】

##### 1. がん性疼痛患者におけるオキシコドンの母集団薬物動態解析

対象は2005年8月から2009年9月までに北里大学病院緩和ケアチームにおいて複方オキシコドン注射薬またはオキシコドン徐放錠を使用した患者とした。採血ポイントは、複方オキシコドン注射薬は原則として投与開始後4、8、12、24および48時間以降の5ポイントとした。オキシコドン徐放錠は原則として投与開始あるいは増量後36～48時間経過した定常状態において、内服直前、内服後1、2、3、6または8時間後および12時間後の5ポイントとした。薬物動態モデルは吸収ラグタイム( $T_{lag}$ )をもつ1-コンパートメントモデル1次吸収モデル(ADVAN2、TRANS2)で解析した。個体間変動モデルは対数誤差モデル、個体内変動モデルは相対誤差モデルを使用した。吸収相におけるデータが不十分であったため、吸収速度定数( $K_a$ )および $T_{lag}$ については個体間変動の解析を行わなかった。オキシコドンの薬物動態に影響を及ぼす要因として、Child-Pugh分類、腎機能、年齢、肝機能(AST・ALT)、性別、併用薬、体重について検討を行った。

## 2. 母集団薬物動態解析に基づくジゴキシンの至適投与方法の検討

対象は、北里大学病院において2011年11月から2013年1月までにジゴキシンの投与された患者とした。採血ポイントは、定常状態における投与直前値とした。薬物動態モデルは、定常状態のモデル式を用いてクリアランスのみ算出した。個体間変動モデルは対数誤差モデル、個内変動モデルは相対誤差モデルを使用した。ジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼす要因として、年齢、体重、腎機能(クレアチニンクリアランス:CLcr)、併用薬(アミオダロン・アムロジピン・アトルバスタチン・ビソプロロール・カルベジロール・スピロノラクトン)について検討した。目標血中濃度を0.5~0.8ng/mLとし、得られた母集団薬動態解析の結果をもとに乱数を発生させ、その達成確率からノモグラムを作成した。

## 3. 感染性心内膜炎患者における母集団薬物動態解析に基づくベンジルペニシリンカリウムの至適投与方法の検討

対象は、北里大学病院において1997年1月から2013年4月までに感染性心内膜と診断されベンジルペニシリンカリウム(PCG)が投与された患者とした。採血ポイントは、投与後2時間値もしくは3時間値と投与直前値の2ポイントとした。薬物動態モデルは、1コンパートメントモデル(ADVAN1、TRANS2)を用いた。個体間変動モデルは対数誤差モデル、個内変動モデルは相対誤差モデルを使用した。PCGの薬物動態に影響を及ぼす要因として、年齢、体重、腎機能(CLcr)、肝機能について検討した。感染性心内膜炎におけるPCGの目標血中濃度として、トラフ血中濃度(Cmin)/MIC(最小発育阻止濃度)が言われている。そのためCmin/MICと効果との関係性についてROC曲線を用いて算出を行った。得られたCmin/MICを目標値として、母集団薬物動態解析の結果をもとに乱数を発生させ、その達成確率からノモグラムを作成した。

### 【結果】

#### 1. がん性疼痛患者におけるオキシコドンの母集団薬物動態解析

対象患者は33名、採血ポイントは108ポイントであった。最終的に得られたパラメータは以下の通りであった。

$CL(L/hr) = 10.7 \times [1 + (2 - \text{Child-Pugh Classification})]$  (Class: A=0, B=1, C=2),

$Vd(L) = 193$

$Ka(hr^{-1}) = 0.336$

$Tlag(hr) = 0.859$

$F(\%) = 63.9$

クリアランス(CL)の個体間変動は30.5%、分布容積(Vd)の個体間変動は44.6%、

生物学的利用率 (F) の個体間変動は 37.0%であった。個体内変動は 16.2%であった。

## 2. 母集団薬物動態解析に基づくジゴキシンの至適投与方法の検討

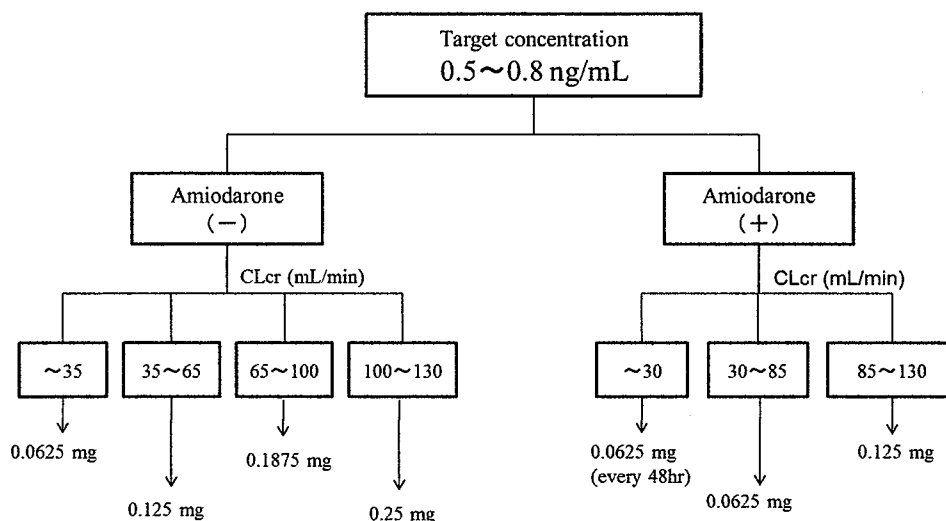
対象患者は 192 名、採血ポイントは 287 ポイントであった。最終的に得られたパラメータは以下の通りであった。

$$CL/F(L/hr) = (1.21 + 0.0532 \times CLcr [(mL/min)]) \times (1 + 0.787 \times AMD)$$

(AMD:アミオダロン併用あり=0、併用なし=1)

クリアランス (CL/F) の個体間変動は 32.2%、個体内変動は 25.5%であった。得られたパラメータを基に、目標血中濃度 0.5~0.8ng/mL としてノモグラムを作成した(表 1)。

表 1 ジゴキシンのノモグラム



## 3. 感染性心内膜炎患者における母集団薬物動態解析に基づくベンジルペニシリンカリウムの至適投与方法の検討

対象患者は、25 名で採血ポイントは 46 ポイントであった。最終的に得られたパラメータは以下の通りであった。

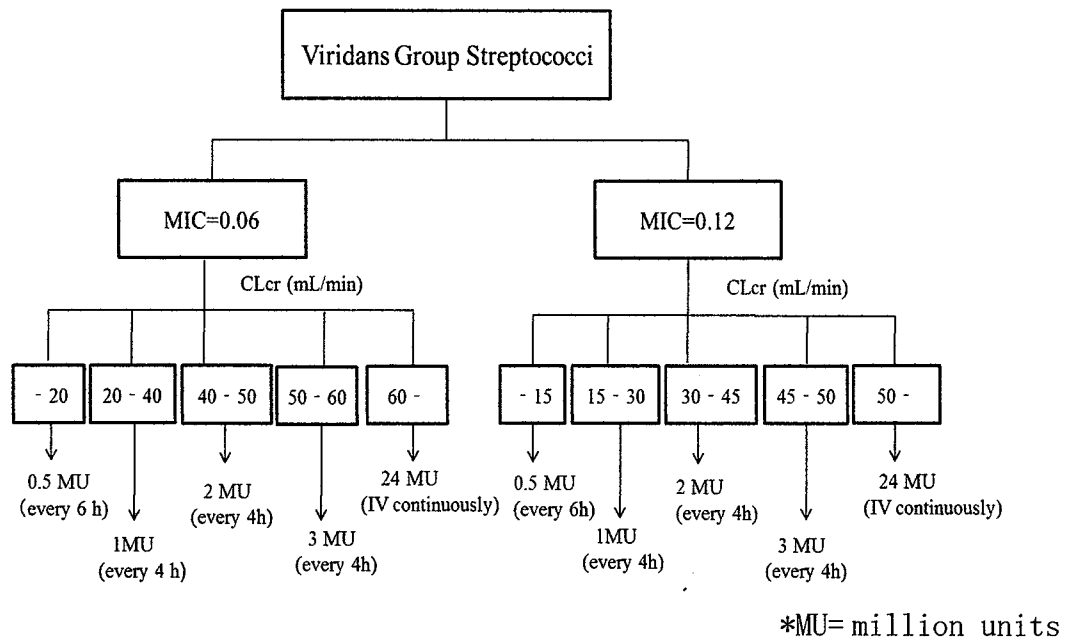
$$CL (L/h) = 0.21 \times CLcr (mL/min)$$

$$Vd (L) = 28.9$$

クリアランス (CL) の個体間変動は 28.8%、分布容積 (Vd) の個体間変動は 32.4%、個体内変動は 17.4%であった。Cmin/MIC と効果との関係性を ROC 曲線で解析したところ、AUC は 0.83 であり、カットオフ値は 60 (感度:68%、特異度:100%)であった。その値と母集団薬物動態解析で得られたパラメータを基にノモグラ

ムを作成した（表2）。

表2 ベンジルペニシリンカリウムのノモグラム



#### 【考察】

今回、代謝経路が異なる3薬剤について母集団薬物動態解析を行った。オキシコドン、肝代謝型の薬剤であるため肝機能の評価の一つと考えられている、Child-Pugh 分類が因子となった。ジゴキシンは、腎臓で排泄されるが、P糖蛋白が関与しているため薬物相互作用が多い薬剤である。そのため、腎機能の指標であるCLcrに加えて、薬物相互作用としてアミオダロンが抽出されたと考えられた。PCGは、腎臓での排泄であり、薬物相互作用は少ないと言われている。そのため、CLcrのみが因子となり妥当であると思われた。3つの母集団薬物動態モデル式に共通している事項として、式が簡易的であり臨床現場において適応し易いモデル式となっていることが挙げられる。さらにジゴキシンとPCGについては、目標血中濃度を設定してノモグラムを作成した。ジゴキシンのノモグラムは、腎機能とアミオダロンの併用の有無で投与量が決められている。PCGは起病菌となるレンサ球菌の最小発育阻止濃度(MIC)と腎機能を基に投与量が決められている。両剤とも臨床現場に適応し易い用量に設定されており使い勝手もよく個別化投与に寄与出来るものと考えられた。

#### 【結語】

臨床現場で汎用されている薬剤の母集団薬物動態解析を行うことで変動要因が明らかとなり、投与設計する際に有用な情報を得ることが出来た。